

- [86] W. Frommer, W. Puls, D. D. Schmidt, DOS 2209834 (1973) (dtsch. Priorität 1. März 1972), Bayer AG.
- [87] H. Hidaka, T. Takaya, J. J. Marshall, J. Jpn. Starch Sci. 27, 114 (1980).
- [88] G. Hanozet, H.-P. Pircher, P. Vanni, B. Oesch, G. Semenza, J. Biol. Chem. 256, 3703 (1981).
- [89] H. Sigrist, P. Ronner, G. Semenza, Biochim. Biophys. Acta 406, 433 (1975).
- [90] W. F. Caspary, Lancet 1978, 1231.
- [91] W. F. Caspary, S. Graf, Res. Exp. Med. 175, 1 (1979).
- [92] A. Cogoli, G. Semenza, J. Biol. Chem. 250, 7802 (1975).
- [93] G. Semenza, A.-K. von Balthazar, Eur. J. Biochem. 41, 149 (1974).
- [94] H. Braun, A. Cogoli, G. Semenza, Eur. J. Biochem. 52, 475 (1975).
- [95] A. Quaroni, E. Gershon, G. Semenza, J. Biol. Chem. 249, 6424 (1974).
- [96] Nach Untersuchungen von W. Gau, Bayer AG, Wuppertal, persönliche Mitteilung.
- [97] A. K. Grover, R. J. Cusley, Biochim. Biophys. Acta 482, 109 (1977).
- [98] G. Legler, K.-R. Roeser, H.-K. Illig, Eur. J. Biochem. 101, 85 (1979).
- [99] Ernährungsbericht 1976, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Frankfurt 1976.
- [100] W. Puls, U. Keup, H. P. Krause, G. Thomas, F. Hoffmeister, Naturwissenschaften 64, 536 (1977).
- [101] I. Hillebrand, P. Berchtold in [43a], S. 153.
- [102] J. E. Mörmann, H. R. Mühlmann, Lebensm. Wiss. Technol. 14, 166 (1981).

## 4-Aryldihydropyridine, eine neue Klasse hochwirksamer Calcium-Antagonisten

Von Friedrich Bossert, Horst Meyer und Egbert Wehinger<sup>[\*]</sup>

*Professor Herbert Grünwald zum 60. Geburtstag gewidmet*

Die von Hantzsch vor nahezu hundert Jahren synthetisierten Aryldihydropyridine erwiesen sich in jüngerer Zeit als hochwirksame und gut verträgliche Calcium-Antagonisten. Paradebeispiel ist der bereits therapeutisch angewandte 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(*o*-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (Nifedipine). Dieser Stoff setzt die Anfallshäufigkeit bei Angina pectoris herab und senkt den Blutdruck. Die Entdeckung der therapeutischen Wirksamkeit dieser Stoffklasse initiierte erneute Untersuchungen der Hantzsch-Kondensation sowie die Synthese zahlreicher 4-Aryldihydropyridine und verwandter Verbindungen. Aus ihren biologischen Daten lassen sich qualitative und quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten.

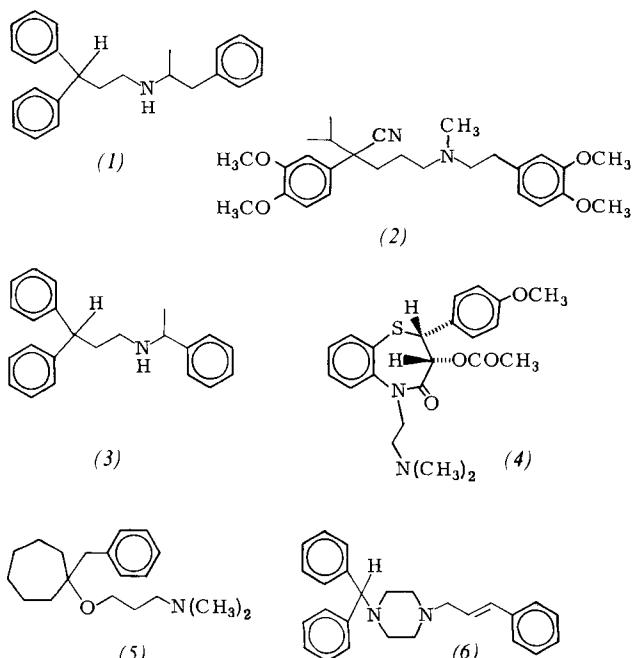
### 1. Einleitung: Was ist ein Calcium-Antagonist?

Calcium-Antagonisten sind Wirkstoffe, die den transmembranären  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zellen kontraktiler Systeme verringern. Die  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Myofibrillen-ATPase wandelt daraufhin im kontraktilen System weniger in ATP gespeicherte chemische Energie in mechanische Energie um. Durch die Herabsetzung des ATP-Verbrauchs wird der Sauerstoffbedarf des schlagenden Herzens gesenkt. Der kontraktile Grundtonus der Herzkrankgefäß und der peripheren Gefäße nimmt ebenfalls ab. Die Calcium-Antagonisten haben demnach drei Grundwirkungen<sup>[1,2]</sup>:

- 1) sie dämpfen den myocardialen Tätigkeitsstoffwechsel,
- 2) sie steigern die Durchblutung der Herzkrankgefäß,
- 3) sie verringern den Strömungswiderstand der Arterien.

Wegen ihrer gefäßerweiternden Wirkung werden Calcium-Antagonisten klinisch insbesondere zur Therapie von Sauerstoffmangelzuständen des Herzens verwendet, wie

beispielsweise der Angina pectoris. Da sie den Strömungswiderstand in den Arterien verringern, sind Calcium-Antagonisten bei geeignetem pharmakologischen Profil auch zur Behandlung des Bluthochdrucks von Interesse<sup>[3,4,5]</sup>.



[\*] Dr. H. Meyer [+], Dr. F. Bossert, Dr. E. Wehinger  
Chemisch-wissenschaftliches Labor Pharma der Bayer AG  
Postfach 101709, D-5600 Wuppertal 1

[+] Korrespondenzautor.

„Spezifische“ Calcium-Antagonisten, d. h. Pharmaka, bei denen die Calcium-antagonistische Wirkung qualitativ und quantitativ im Vordergrund steht, sind die Wirkstoffe Prenylamin (1)<sup>[6,7]</sup>, Verapamil (2)<sup>[6,7]</sup>, Fendilin (3)<sup>[8]</sup>, Diltiazem (4)<sup>[9]</sup>, Bencyclan (5)<sup>[10]</sup> und Cinnarizin (6)<sup>[11]</sup>.

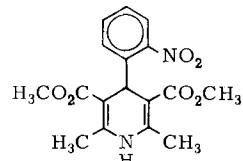
Sie enthalten als essentielle Wirkstruktur eine Arylgruppe mit basisch substituierter Alkyl- oder Arylalkylseitenkette<sup>[12]</sup>.

## 2. Nifedipine, ein hochwirksamer Calcium-Antagonist mit 4-Aryldihydropyridin-Struktur

Eine grundsätzlich neue, Calcium-antagonistisch hochaktive Wirkstruktur ohne essentielle basische Seitenkette wurde in den 4-Aryldihydropyridinen gefunden<sup>[13]</sup>.

1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureester sind seit 1882 bekannt, als Hantzsch sie als stabile Zwischenprodukte der nach ihm benannten Pyridinsynthese entdeckte<sup>[14,15]</sup>. Trotz der guten Zugänglichkeit dieser Verbindungen und der Bedeutung von Dihydropyridinen als Coenzyme zahlreicher Dehydrogenasen hat diese Stoffklasse lange Zeit nur wenig Interesse gefunden<sup>[16]</sup>. Erst durch die Arbeiten in unseren Laboratorien<sup>[13]</sup> und unabhängig davon bei der US-Pharmafirma Smith, Kline & French<sup>[17]</sup> wurden die gefäßerweiternden Eigenschaften und die damit verbundenen pharmakologischen Qualitäten zahlreicher 4-Aryldihydropyridin-3,5-dicarbonsäureester bekannt.

Als erster Stoff dieser Klasse hat Nifedipine (7) (Wirkstoff von Adalat<sup>®</sup>)<sup>[18,19]</sup> bereits die klinische Prüfung durchlaufen und ist in mehreren Ländern in therapeutischer Anwendung.

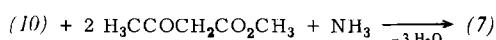
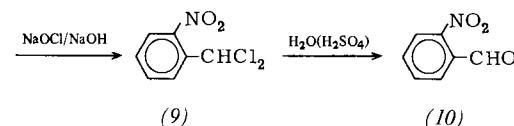
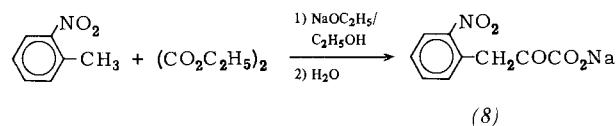


Nifedipine (7)

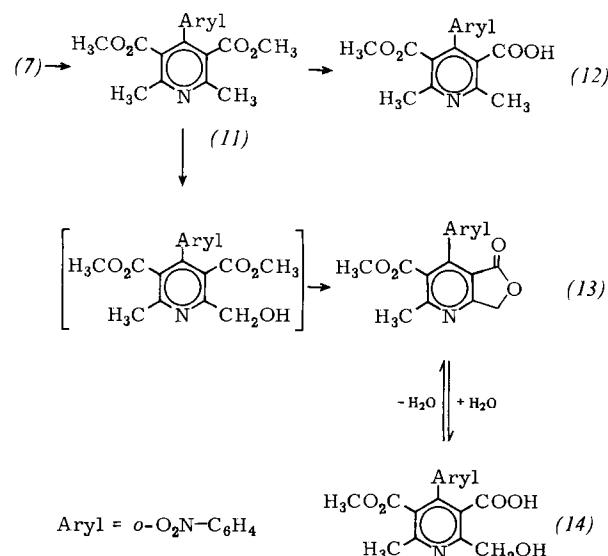
Fleckenstein et al. konnten zeigen, daß Nifedipine ein hochwirksamer Hemmstoff des transmembranären  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms ist, der seine Calcium-antagonistische Wirkung an isolierten Gefäßen selbst in milliardenfacher Verdünnung entfaltet<sup>[20]</sup>. Die klinischen Studien bestätigten die tierexperimentellen Befunde: Nifedipine vermindert bei guter Verträglichkeit und niedriger Dosierung (Einздosis beim Menschen 5–20 mg) hochsignifikant die Anfallshäufigkeit bei Angina pectoris<sup>[21,22]</sup>. Darüber hinaus ist das Präparat auch in der Therapie des Bluthochdrucks verwendbar<sup>[23]</sup>.

Die technische Synthese des Wirkstoffes (7) geht von 2-Nitrotoluol aus, das mit Oxalsäure-diethylester nach Hydrolyse das 2-Nitrophenylpyruvat (8) ergibt. Mit technischer Chlorlauge kann (8) in einem Schritt dihalogeniert

und in einer Haloform-Reaktion zum 2-Nitrobenzylidenchlorid (9) gespalten werden. Dessen Hydrolyse in Schwefelsäure liefert den technisch bisher schwierig zugänglichen 2-Nitrobenzaldehyd (10)<sup>[24]</sup>, der mit Acetessigsäuremethylester und Ammoniak in Methanol nach Hantzsch zu Nifedipine (7) kondensiert wird.



Als Endprodukte der Biotransformation von Nifedipine ließen sich die Hydroxycarbonsäure (14) im Gleichgewicht mit ihrem Lacton (13)<sup>[25]</sup> sowie die 2,6-Dimethylpyridincarbonsäure (12)<sup>[26]</sup> charakterisieren. Primärsschritt der Metabolisierung dürfte die Oxidation zum pharmakologisch inaktiven Pyridin-Derivat (11) sein.

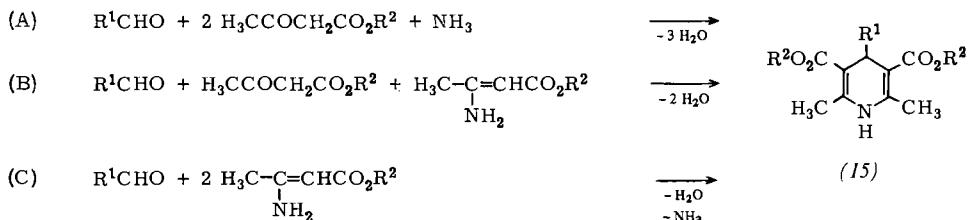


## 3. Synthesen von 4-Aryl-1,4-dihydropyridinen und verwandten Verbindungen

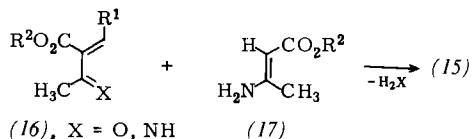
### 3.1. Varianten der Hantzsch-Kondensation

Außer der klassischen Hantzsch-Synthese, d. h. der Ein-topf-Kondensation von Aldehyd und  $\beta$ -Ketoester (Acetessigsäureester) im Molverhältnis 1:2 mit Ammoniak [Gl. (A)] sind zwei Varianten [Gl. (B) und (C)] der Synthese von 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureestern (15) bekanntgeworden<sup>[27,28]</sup>. Standardbedingungen sind 6–20 h Erhitzen in niedermolekularen Alkoholen unter Rückfluß.

[\*] Registriertes Warenzeichen der Bayer AG, Leverkusen.

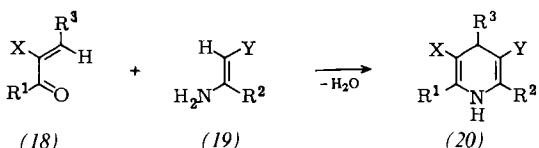


Wesentlicher Teilschritt aller drei Varianten ist die cyclisierende Michael-Addition des Aminoisocrotonsäureesters (17) an das Knoevenagel-Kondensationsprodukt (16).



### 3.2. Gezielte cyclisierende Michael-Addition; Synthese enantiomerer Dihydropyridine

Das intermediaire Auftreten von (16) ermöglicht die Synthese von 4-Dihydropyridinen (20) mit ungleichen Substituenten in Position 2 und 6 sowie 3 und 5. Außer der Esterfunktion können auch andere Acceptorsubstituenten wie Oxo-, Cyan-, Sulfonyl- oder Nitrogruppen das 1,4-Dihydropyridinsystem stabilisieren.



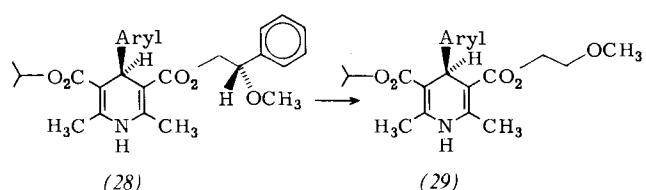
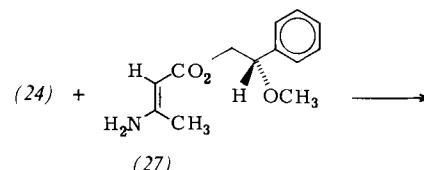
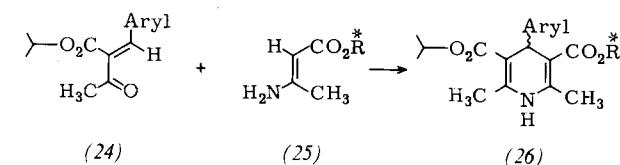
Beispiele von 1,4-Dihydropyridinen mit ungleichen Esterfunktionen, die durch cyclisierende Michael-Addition synthetisiert werden können, sind die klinischen Entwicklungsprodukte Nimodipine (21) (cerebraler Vasodilatator)<sup>[29,30]</sup> und Nitrendipine (22) (Hochdruckmittel)<sup>[31]</sup> sowie Nicardipine (23) (cerebraler Vasodilatator)<sup>[32]</sup> der japanischen Pharmafirma Yamanouchi Co., die seit 1973 ebenfalls intensiv das Gebiet der 1,4-Dihydropyridine bearbeitet<sup>[33]</sup>.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
(21)	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
(22)	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(23)	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

In 1,4-Dihydropyridinen wie (21), (22) und (23) ist C-4 ein chirales Zentrum; somit können Enantiomere auftreten. Die Synthese solcher Antipoden sei am Beispiel der Enantiomere von Nimodipine (21) erläutert<sup>[34]</sup>.

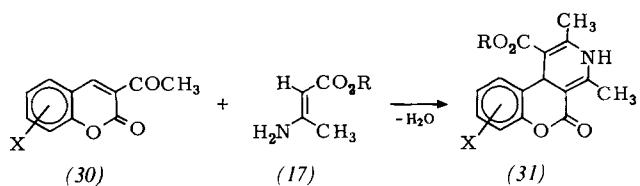
Zweckmäßigerweise stellt man zunächst einen Ester (26) mit einem chiralen Alkohol her, trennt die Diastereomere und wandelt die chirale Estergruppe durch Solvolyse in eine achirale Funktion um. Bei Verwendung des 3-Amino-

isocrotonsäure(2-methoxy-2-phenylethyl)esters (27) verläuft der Ringschluß diastereoselektiv zum einheitlich konfigurierten Derivat (28), das durch selektive Alkanalyse der chiralen Estergruppe in den enantiomerenreinen Ester (29) umgewandelt werden kann. Der andere Antipode von Nimodipine ist analog erhältlich.



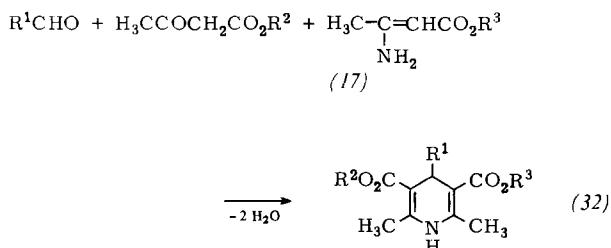
Aryl = m-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Auch 3-Acetylumarene (30), die leicht aus 2-Hydroxybenzaldehyden und Diketen zugänglich sind, können als Substrate der cyclisierenden Michael-Addition dienen. Mit den Aminoestern (17) kondensieren sie bei 150°C ohne Lösungsmittel zu den Tricyclen (31)<sup>[35]</sup>.

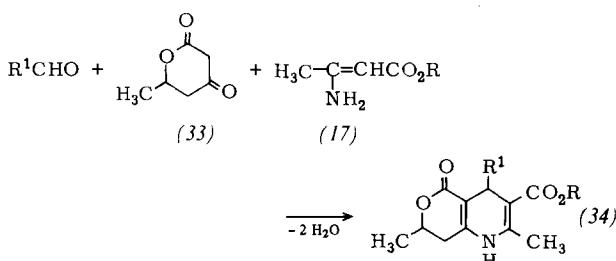


X = H, Alkyl, Alkoxy, Halogen

Setzt man Aldehyde analog Gl. (B) mit Acetessigsäureester und Aminoestern (17) um, deren Esterfunktionen sich unterscheiden, so werden die „gemischten“ 1,4-Dihydropyridine (32) erhalten<sup>[36]</sup>. Die nach Gl. (C) zu erwartenden symmetrisch substituierten Dihydropyridine wurden nur in wenigen Fällen als Nebenprodukte isoliert.

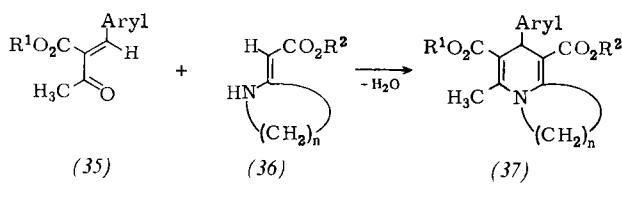


Ein weiteres Beispiel dieser Dreikomponentensynthese ist die Kondensation von Aldehyden mit dem  $\beta$ -Ketolacton (33) und den Aminoestern (17), die in guten Ausbeuten zu den anellierten 1,4-Dihydropyridinen (34) führt<sup>[37]</sup>.



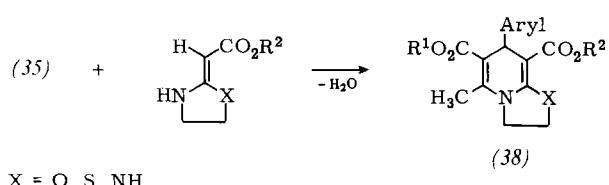
### 3.3. Synthese von 1,4-Dihydropyridinen mit Brückenstickstoffatom

Die cyclisierende Michael-Addition der cyclischen 3-Aminoisocrotonsäureester-Derivate (36) an die Arylalkylenacetessigsäureester (35) ergibt in hohen Ausbeuten die bicyclischen 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureester (37)<sup>[38]</sup>.



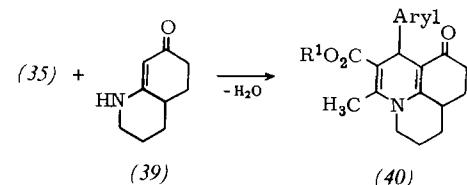
$n = 3, 4, 5$

Dieses Syntheseprinzip für Heterocyclen mit Brückenstickstoffatom konnten wir auch auf die Synthese der Derivate (38) ausdehnen, die an C-2 des Pyridinringes mit Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sind<sup>[38]</sup>.

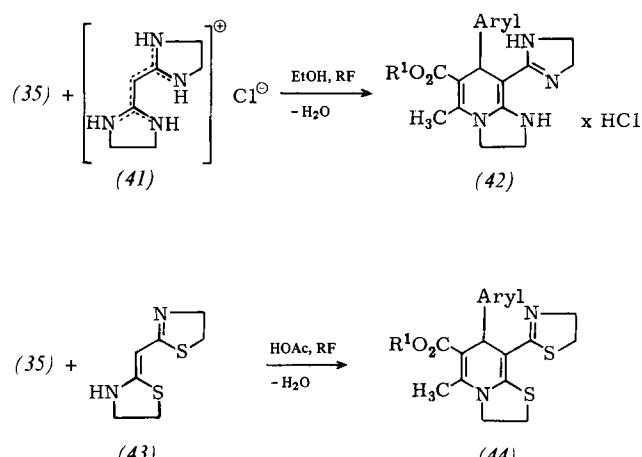


Mit dem bicyclischen Keton (39) bildet (35) in siedendem Eisessig die tricyclischen Dihydropyridine (40)<sup>[38]</sup>.

Im Spezialfall der Malondiimidsäure-Derivate (41) und (43) kann die Iminofunktion sowohl die push- als auch die pull-Funktion eines Donor-Acceptor-substituierten Olefins

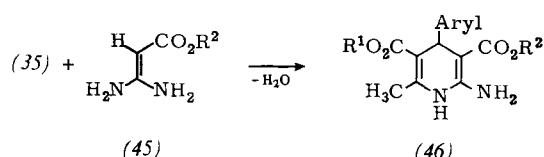


übernehmen. Die cyclisierende Michael-Addition an (35) ergibt die an C-3 durch einen Heterocyclus substituierten Dihydropyridin-Derivate (42) bzw. (44)<sup>[39]</sup>.

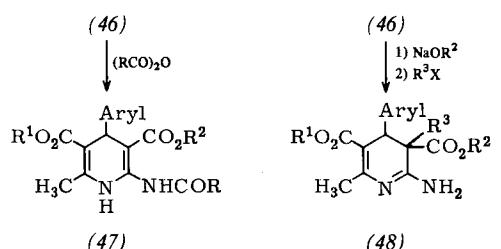


### 3.4. Synthese von 2-amino-substituierten Dihydropyridinen und deren Folgereaktionen

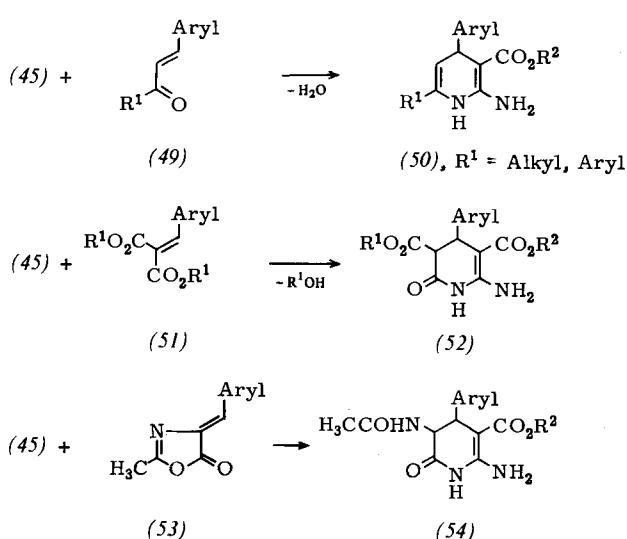
Die Synthesemöglichkeiten für Dihydropyridine lassen sich durch Anwendung von Amidinoessigsäureestern als Michael-Addenden beträchtlich ausweiten. In ihrer tautomeren Endiaminoform (45) können sie formal als 3-Aminoisocrotonsäureester betrachtet werden, bei denen die Methyl- durch die Aminogruppe ersetzt ist. Die cyclisierende Michael-Addition von (45) an (35) führt in guten Ausbeuten zu den 2-Amino-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureestern (46)<sup>[40]</sup>, die als polyfunktionelle Moleküle zahlreichen Folgereaktionen zugänglich sind.



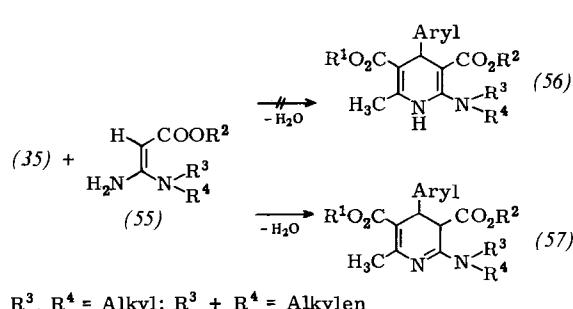
Beispielsweise wird (46) von Carbonsäureanhydriden erwartungsgemäß am exocyclischen Stickstoffatom zu (47) acyliert. Hingegen tritt nach Deprotonierung die Alkylierung am C-3 zu den 3,4-Dihydropyridinen (48) ein. Die regioselektive C-Alkylierung von (46) zu (48) steht im Gegensatz zur N-Alkylierung von 2,6-Dialkyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureestern (15) unter ähnlichen Bedingungen<sup>[42, 43]</sup>, ist aber in Einklang mit dem Allopolarisierungsprinzip von Gompper, das bei Donorsubstitution des Enamin-Anions in 2-Position die C-Alkylierung postuliert<sup>[44]</sup>.



Die Amidinoessigsäureester (45) sind reaktiveren Michael-Addenden als die 3-Aminoisocrotonsäureester (17). Die Kondensation von (45) mit einfachen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen (49) führt zu den 1,4-Dihydropyridinmonocarbonsäureestern (50)<sup>[40]</sup>, während die Addition von (45) an Arylalkylenmalonsäureester (51) und 4-Arylalkylen-2-methyloxazol-5(4H)-one (53) die amino- bzw. diaminosubstituierten Dihydropyridone (52) bzw. (54) ergibt<sup>[45]</sup>.



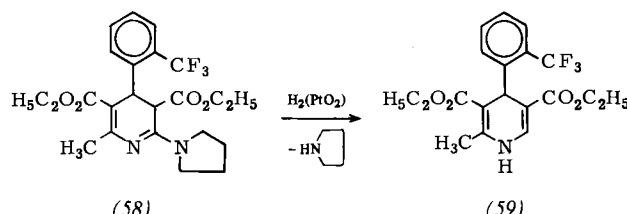
Die  $N,N$ -dialkylsubstituierten Endiamine (55) setzen sich mit (35) wider Erwarten nicht zu (56), sondern zu den 3,4-Dihydropyridinen (57) um<sup>[40]</sup>, wie  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR- sowie massenspektroskopisch gezeigt werden konnte<sup>[46]</sup>.



Offenbar weicht das hochsubstituierte 1,4-Dihydropyridinsystem bei der Einführung sterisch aufwendiger Reste in das weniger gespannte 3,4-Dihydropyridinsystem aus.

Während die Tautomerisierung von (57) in (56) nicht möglich ist, können die 3,4-Dihydropyridine (57) hydrogelytisch zu den sonst nur schwierig zugänglichen 1,4-Dihydropyridinen umgesetzt werden, die in 2-Stellung unsubstituiert sind. Beispielsweise führt die Hydrierung von (58) in Eisessig über  $\text{PtO}_2$  in guter Ausbeute in einer Addi-

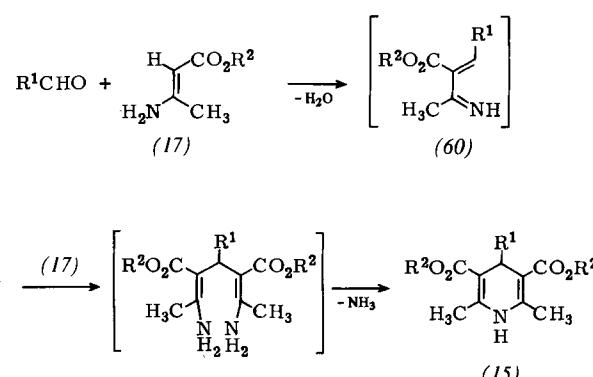
tions-Eliminations-Reaktion zum 1,4-Dihydropyridin (59)<sup>[47]</sup>.



### 3.5. Synthese von 2,6-heterosubstituierten Dihydropyridinen

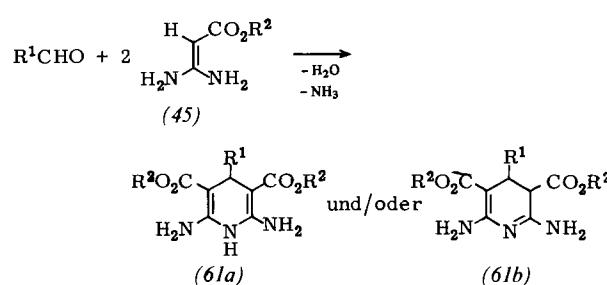
In Variante (C) der Hantzsch-Kondensation (siehe Abschnitt 3.1) werden Aldehyde mit 3-Aminoisocrotonsäureester (17) im Molverhältnis 1:2 unter Eliminierung von Wasser und Ammoniak zu den 1,4-Dihydropyridinen (15) kondensiert<sup>[28]</sup>.

Als Zwischenstufe kann nach einer primären Knoevenagel-Kondensation der nicht isolierbare 2-Arylalkylen-3-iminobuttersäureester (60) postuliert werden. Folgeschritte wären die Michael-Addition von (17) an (60) und schließlich die cyclisierende Kondensation zu (15).



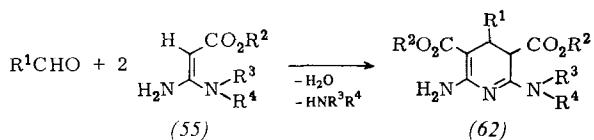
$\text{R}^1 = \text{Aryl}, \text{R}^2 = \text{Alkyl}$

Analog entstehen aus Aldehyden und Amidinoessigsäureester (45) in Ethanol unter Rückfluß die 2,6-Diaminodihydropyridin-3,5-dicarbonsäureester (61)<sup>[48]</sup>. Je nach Substitution bilden sich die Doppelbindungsformen (61a) und/oder (61b). Sterische Faktoren [vgl. (57)] nehmen wohl auf die Isomerenverteilung Einfluß, sind jedoch nicht allein ausschlaggebend.



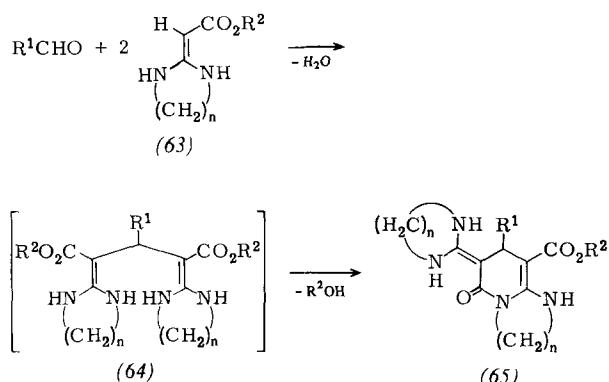
Die Kondensation von Aldehyden mit dem  $N,N$ -dialkylsubstituierten Amidinoessigsäureester (55) zum 3,4-Dihydropyridin-Derivat (62)<sup>[48]</sup> verdeutlicht den sterischen Einfluß der Dialkylaminogruppe. In diesem Falle ist die Dial-

kylamin-Eliminierung gegenüber der Ammoniak-Abspaltung bevorzugt.



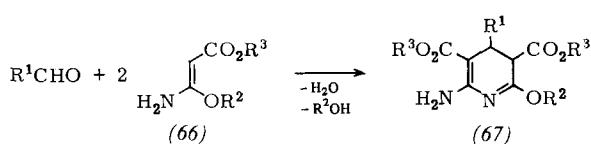
$R^3, R^4 = \text{Alkyl}; R^3 + R^4 = \text{Alkylen}$

Die analoge Umsetzung von Aldehyden mit  $N,N'$ -verbrückten Amidinoessigsäureestern (63) ist über die Michael-Addukte (44) zu formulieren, bei denen interessanterweise keine Aminkomponenten eliminiert werden. In diesem Fall kommt es zum Ringschluß mit der Esterfunktion; Endprodukt sind die Dihydropyridone (65)<sup>[48]</sup>.



$n = 2,3$

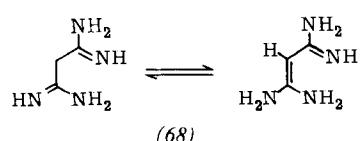
Der formale Ersatz der Methylgruppe in 3-Aminoisocrotonsäureestern (17) durch eine Alkoxyfunktion führt zur Enaminform (66) der sich von Cyanessigsäureestern ableitenden Imidsäureester. Die von Cope aufgrund der Molrefraktion solcher Verbindungen postulierte Enaminform<sup>[49]</sup> lässt sich  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachweisen. Die Kondensation von (66) mit Aldehyden in Ethanol (Rückfluß) liefert die Alkoxy-Derivate (67)<sup>[50]</sup>.



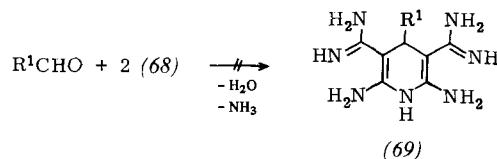
Die Struktur von (67) ergibt sich aus den IR-, UV-, NMR- und Massenspektren, die die 1,4-Dihydroform ausschließen.

### 3.6. Spezialfälle der Hantzsch-Kondensation

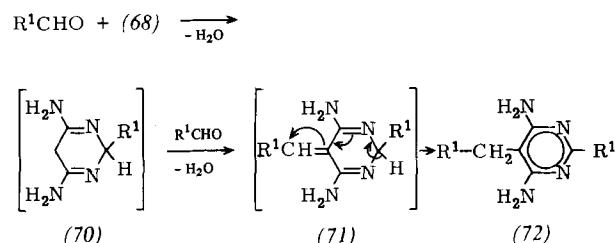
Malondiamidine wie die Stammverbindung (68) können als Spezialfälle eines Acceptor-substituierten Enamins betrachtet werden. Die Methylengruppe in (68) ist durchaus



zur Kondensation mit Carbonylverbindungen wie 1,3-Diketonen befähigt<sup>[51]</sup>. Die Kondensation von aromatischen Aldehyden mit (68) im Molverhältnis 1:2 führt jedoch nicht analog der Synthese von (61a) und/oder (61b) zu den 3,5-Diamidino-2,6-diamino-1,4-dihydropyridinen (69);

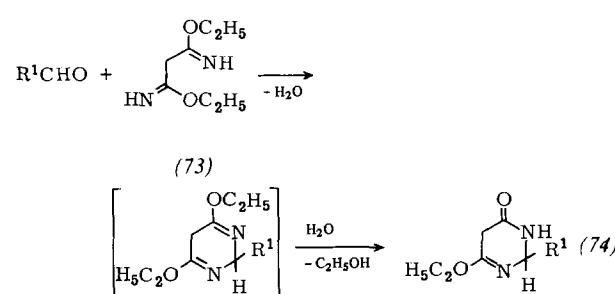


hingegen können Produkte isoliert werden, deren Molekulargewichte dem umgekehrten Molverhältnis der Ausgangsstoffe nach Eliminierung von  $2\text{H}_2O$  entsprechen. Tatsächlich lässt sich die Kondensation von Aldehyden mit (68) im Molverhältnis 2:1 in einer in weiten Grenzen variationsfähigen Synthese so führen, daß in guten Ausbeuten die 4,6-Diaminopyrimidine (72) entstehen<sup>[52]</sup>. Diese



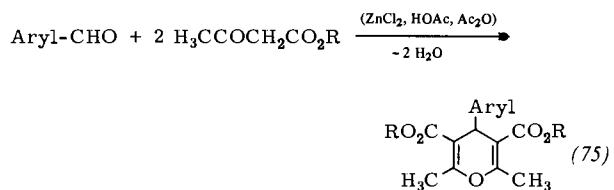
einfache Synthese wird durch den skizzierten Mehrstuifenprozeß verständlich.

Wenn bei 3-Imino-enaminen wie (68) primär die Möglichkeit einer [5+1]-Kondensation (Aminalbildung) mit Aldehyden [vgl. (70)] besteht, so ist offenbar diese Reaktion gegenüber dem elektrophilen Angriff am Kohlenstoff bevorzugt. In Einklang mit dieser Vorstellung kondensieren aromatische Aldehyde mit Malondiimidsäurediethyl-ester (73) nach sekundärer Hydrolyse einer Lactimetherfunktion zu den 6-Ethoxy-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrimidinen (74)<sup>[53]</sup>.

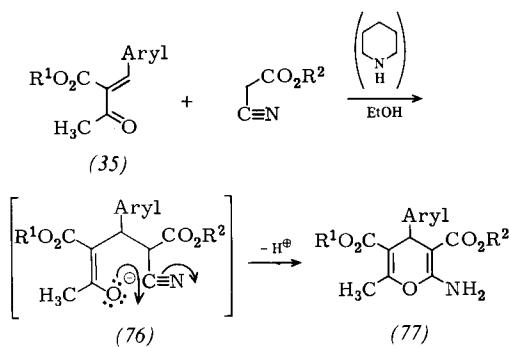


### 3.7. Synthese von 4-Aryl-4*H*-pyranen, 4-Aryldihydropyridazinen und verwandten Heterocyclen

Oxaanaloga von 4-Aryl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureestern sind die 4*H*-Pyran-Derivate (75). Nach Wolinsky und Hauer<sup>[54]</sup> sind sie durch saure Kondensation von aromatischen Aldehyden mit Acetessigsäureestern herstellbar.

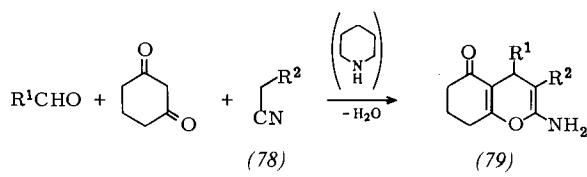


Die korrespondierenden 2-Amino-4*H*-pyrane (77) erhalten wir durch basekatalysierte, cyclisierende Michael-Addition von Cyanessigsäureestern an die Arylalkylenacetessigsäureester (35)<sup>[55]</sup>.



Diese einfache Bildung des 4*H*-Pyransystems lässt sich durch nucleophilen Angriff des Enolat-Ions von (76) auf die Nitrilgruppe erklären.

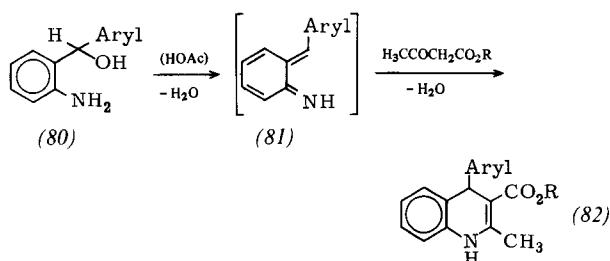
Die Verwandtschaft dieser Pyransynthese (vgl. auch<sup>[56]</sup>) mit der Dihydropyridinsynthese nach *Hantzsch* zeigt sich auch deutlich in der Dreikomponentenreaktion von aliphatischen oder aromatischen Aldehyden, 1,3-Dicarbonylverbindungen und methylenaktiven Nitrilen (78). Man erhält piperidinkatalysiert in Ethanol die 2-Amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromene (79) in guten Ausbeuten<sup>[57]</sup>.



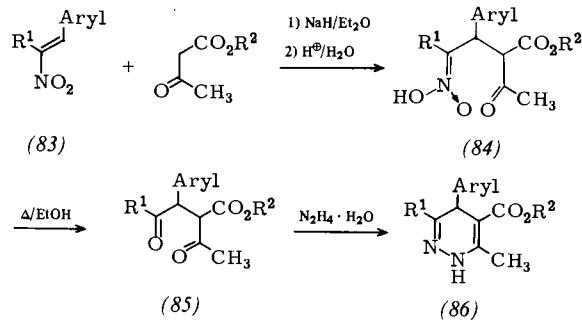
$\text{R}^2 = \text{CN, CO}_2\text{R}^3$

1,4-Dihydrochinolin-3-carbonsäureester (82) sind durch Kondensation von 2-Aminobenzylalkoholen (80) mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen in Eisessig erhältlich<sup>[58]</sup>. Als Schlüsselelement ist eine cyclisierende Michael-Addition an das Chinonimin-Derivat (81) zu formulieren.

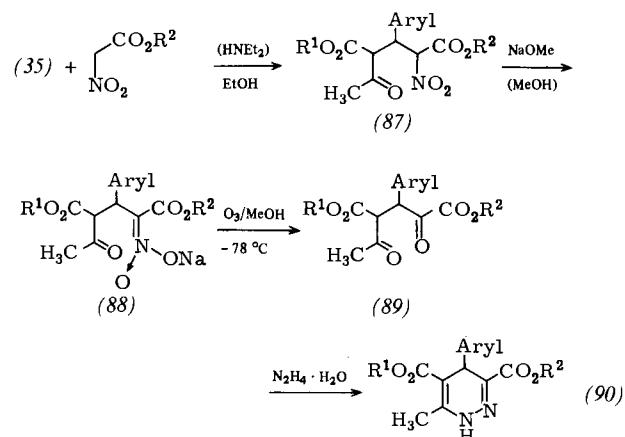
1,4-Dihydropyridazin-5-carbonsäureester (86) mit 3-Alkyl- oder 3-Arylsubstituenten sind durch folgende Reaktionssequenz zugänglich<sup>[59]</sup>. Die Addition von Acetessigsäure-



reestern an die Nitrostyrole bzw. Nitrostilbene (83) liefert nach milder Hydrolyse die Nitronsäuren (84)<sup>[60]</sup>, die durch thermische Nef-Reaktion die 1,4-Diketone (85) ergeben<sup>[61]</sup>. Die [4+2]-Kondensation mit Hydrazinhydrat führt zu (86).

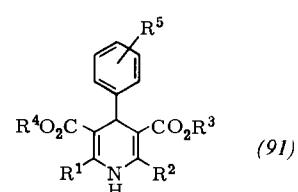


Die zu den 1,4-Dihydropyridinen (15) analogen 1,4-Dihydropyridazin-3,5-dicarbonsäureester (90) werden auf einem interessanten, der Nef-Reaktion<sup>[62]</sup> ähnlichen Weg erhalten<sup>[59]</sup>. Durch Michael-Addition von Nitroessigsäureestern an die Arylalkylenacetessigsäureester (35) entstehen die Addukte (87), die mit Natriummethanolat in die Nitronate (88) umgewandelt werden. Der durch Tieftemperatur-Ozonolyse von (88) erhaltene Diketodiester (89) wird schließlich konventionell mit Hydrazinhydrat zu (90) kondensiert.



#### 4. Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung

Aus den biologischen Daten einer großen Zahl von 1,4-Dihydropyridin-Derivaten der allgemeinen Formel (91), die in unseren Laboratorien synthetisiert wurden, lassen sich einige qualitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten. Optimale biologische Aktivität (Gefäßweiterung, Blutdrucksenkung) kann danach erwartet werden, wenn die folgenden Strukturmerkmale vorhanden sind:



- a) Die 1,4-Dihydropyridine dürfen keinen Substituenten am Stickstoff enthalten.
- b) An C-2 und C-6 sind niedere Alkylreste optimale Substituenten ( $R^1$ ,  $R^2$ ). Der Ersatz von  $R^1$  oder  $R^2$  durch die Aminogruppe wird toleriert.
- c) Sowohl an C-3 als auch an C-5 sind Carbonsäureestergruppen anderen Acceptorgruppen wie CN, COR,  $\text{SO}_2\text{R}$ ,  $\text{CONR}_2$ ,  $\text{NO}_2$  überlegen. Die Alkoholkomponente der Estergruppe kann gesättigt, ungesättigt, geradkettig oder verzweigt sein. Die Unterbrechung der Alkylkette durch N, O, S oder Si ist möglich<sup>[63,64]</sup>. 1,4-Dihydropyridine mit ungleichen Estergruppen ( $R^3 \neq R^4$ ) sind in vielen Fällen den Derivaten mit  $R^3 = R^4$  überlegen<sup>[31]</sup>.
- d) An C-4 ist Phenyl ein hervorragender Substituent; sein Ersatz durch Reste anderer ein- oder mehrkerniger Arene oder Heteroarene ist jedoch in Grenzen möglich<sup>[17]</sup>. Die Monosubstitution von Phenyl ( $R^5$ ) durch Acceptorgruppen wie  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$  etc. in *ortho*- oder *meta*-Stellung ist vorteilhaft, eine *para*-Substitution führt zu deutlicher Abschwächung oder zum Verlust der Wirkung.

Mit der Hansch-Analyse<sup>[65]</sup> konnten für eine kleinere Auswahl von 1,4-Dihydropyridin-Derivaten (91) physiko-chemische Substituenteneigenschaften in eine quantitative Relation zur negativ inotropen Wirkung<sup>[\*]</sup> am Papillarmuskel der Katze gesetzt werden<sup>[66]</sup>.

## 5. Ausblick

Die Entdeckung, daß Zwischenprodukte einer seit nunmehr fast hundert Jahren als Namensreaktion vertrauten Synthese pharmakologisch hochaktiv sind, hat in jüngerer Zeit das Interesse zahlreicher Firmen und Institutionen an den Hantzsch-Dihydropyridinen geweckt. Das hierbei erforschte Synthesepotential der Hantzsch-Kondensation dürfte auch für andere Bereiche der Heterocyclen-Chemie von Nutzen sein. Die bisherigen Fortschritte in der Chemie, der Pharmakologie und der klinischen Anwendung von 1,4-Dihydropyridinen lassen auch für die Zukunft interessante Ergebnisse erwarten.

*Wir möchten nicht schließen, ohne zahlreichen Kollegen, insbesondere den Herren Dres. G. Franckowiak, S. Goldmann, H. Horstmann, B. Junge (chemische Forschung), W. Vater, K. Stoepel, S. Kazda, R. Towart, A. Heise, K. Schloßmann (Pharmakologie) und J. Kurz, C. Wünsche (Strukturforschung), für die Jahre vertrauensvoller Zusammenarbeit zu danken.*

Eingegangen am 2. Dezember 1980 [A 379]

[1] F. W. Schildberg, A. Fleckenstein, Pflügers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere 283, 137 (1965).  
[2] A. Fleckenstein, Med. Klin. 70, 1665 (1975).

[\*] Hierunter versteht man die Minderung der Kontraktilität.

- [3] P. Meisel, M. Rohde, M. Rönfanz, H. Teichmann, R. Fermum, Pharmazie 31, 417 (1976).
- [4] H. U. Lehmann, H. Hochrein, Med. Klin. 75, 288 (1980).
- [5] R. G. Rahwan, M. E. Piascik, D. T. Witia, Can. J. Physiol. Pharmacol. 57, 443 (1979).
- [6] Y. K. Byon, A. Fleckenstein, Pflügers Arch. Ges. Physiol. Menschen Tiere 312, R 8 (1969).
- [7] A. Fleckenstein, H. Kammermeier, H. J. Döring, H. J. Freund, Z. Kreislaufforsch. 56, 716; 839 (1967).
- [8] A. Fleckenstein, G. Fleckenstein-Grün, Y. K. Byon, Arzneim.-Forsch. 27, 562 (1977).
- [9] T. Nagao, T. Ikeo, M. Sato, Jpn. J. Pharmacol. 27, 330 (1977).
- [10] K. Landmark, H. Refsum, Acta Pharmacol. Toxicol. 43, Suppl. 1, 15 (1978).
- [11] T. Godfraind, A. Kaba, R. Rojas, Brit. J. Pharmacol. 49, 164 P (1973).
- [12] H. Meyer, Vortrag GdCh-Fachgruppensymposium „Perspektiven der Coronartherapie“, 16. Febr. 1979, Frankfurt/M.
- [13] F. Bossert, W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971).
- [14] A. Hantzsch, Justus Liebigs Ann. Chem. 215, 1 (1882).
- [15] U. Eisner, J. Kuthan, Chem. Rev. 72, 1 (1972).
- [16] A. P. Phillips, J. Am. Chem. Soc. 71, 4003 (1949).
- [17] B. Loev, M. M. Goodman, K. M. Snader, R. Tedeschi, E. Macho, J. Med. Chem. 17, 956 (1974).
- [18] F. Bossert, W. Vater, Südafri. Pat. 6801482 (1968), Bayer AG; Chem. Abstr. 70, 96641d (1969).
- [19] W. Vater, G. Kroneberg, F. Hoffmeister, H. Kaller, K. Meng, A. Oeldorf, W. Puls, K. Schloßmann, K. Stoepel, Arzneim.-Forsch. 22, 1 (1972).
- [20] G. Grün, A. Fleckenstein, Arzneim.-Forsch. 22, 334 (1973).
- [21] P. Lichtlen, H. J. Engel, R. Wolf, Z. Kardiol. 1978, Suppl. 5, 60.
- [22] H. Breithaupt, P. Walter, Med. Welt 30, 233 (1979).
- [23] I. Kuwayama, H. Nagura, M. Sakai, Y. Hada, C. Kamata, J.-I. Mifune, S. Miatsushita, Jpn. Circ. J. 41, 748 (1977).
- [24] H. Meyer, DOS 2415062 (1975), Bayer AG; Chem. Abstr. 84, 16962k (1976).
- [25] H. Medenwald, K. Schloßmann, C. Wünsche, Arzneim.-Forsch. 22, 53 (1972).
- [26] S. Kondo, A. Kuchiki, K. Tamamoto, K. Akimoto, K. Takahashi, N. Awata, I. Sugimoto, Chem. Pharm. Bull. 28, 1 (1980).
- [27] H. Fox, J. Lewis, W. Wenner, J. Org. Chem. 16, 1259 (1951).
- [28] A. H. Cook, I. M. Heilbronn, L. J. Steger, J. Chem. Soc. 1943, 413.
- [29] H. Meyer, F. Bossert, W. Vater, K. Stoepel, DOS 2117571 (1972), Bayer AG; Chem. Abstr. 78, 16038q (1973).
- [30] R. Towart, S. Kazda, Brit. J. Pharmacol. 67, 409 P (1979).
- [31] H. Meyer, F. Bossert, E. Wehinger, K. Stoepel, W. Vater, Arzneim.-Forsch. 31, 407 (1981).
- [32] T. Takenaka, S. Usuda, T. Nomura, H. Maeno, T. Sado, Arzneim.-Forsch. 26, 2172 (1976).
- [33] M. Iwanami, T. Shibanuma, M. Fujimoto, R. Kawai, K. Tamazawa, T. Takenaka, K. Takahashi, M. Murakami, Chem. Pharm. Bull. 27, 1426 (1979).
- [34] E. Wehinger, H. Meyer, F. Bossert, W. Vater, R. Towart, K. Stoepel, DOS 2935451 (1981) Bayer AG.
- [35] H. Meyer, unveröffentlicht.
- [36] H. Meyer, F. Bossert, DOS 2117573 (1972), Bayer AG; Chem. Abstr. 78, 16042m (1973).
- [37] H. Meyer, unveröffentlicht.
- [38] H. Meyer, F. Bossert, H. Horstmann, Justus Liebigs Ann. Chem. 1977, 1888.
- [39] H. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 1981, im Druck.
- [40] H. Meyer, F. Bossert, H. Horstmann, Justus Liebigs Ann. Chem. 1977, 1895.
- [41] H. Meyer, F. Bossert, W. Vater, K. Stoepel, DOS 2310747 (1974), Bayer AG.
- [42] P. J. Brignell, U. Eisner, P. G. Farrell, J. Chem. Soc. B 1966, 1083.
- [43] J. F. Briellmann, H. J. Callot, Tetrahedron 26, 4799 (1970).
- [44] R. Gompper, H.-U. Wagner, Angew. Chem. 88, 389 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 321 (1976).
- [45] H. Meyer, F. Bossert, H. Horstmann, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 1483.
- [46] E. L. Esmans, R. A. Domisse, F. C. Alderweireldt, Org. Mass Spectrom. 1975, 854.
- [47] H. Meyer, unveröffentlicht.
- [48] H. Meyer, F. Bossert, H. Horstmann, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 1476.
- [49] S. A. Glickmann, A. C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945).
- [50] H. Meyer, F. Bossert, H. Horstmann, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 1762.
- [51] H. Meyer, J. Kurz, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 1491.
- [52] H. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 1979, 1291.
- [53] H. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 1980, 673.
- [54] J. Wolinsky, H. S. Hauer, J. Org. Chem. 34, 3169 (1969).
- [55] H. Meyer, F. Bossert, W. Vater, K. Stoepel, DOS 2235406 (1974), Bayer AG; Chem. Abstr. 80, 120765 (1974).

- [56] M. Quinteiro, C. Seoane, J. L. Soto, Tetrahedron Lett. 1977, 1835.  
 [57] H. Meyer, unveröffentlicht.  
 [58] H. Meyer, F. Bossert, W. Vater, K. Stoepel, DOS 2310746 (1974), Bayer AG; Chem. Abstr. 82, 4226u (1975).  
 [59] G. Franckowiak, Liebigs Ann. Chem. 1982, im Druck.  
 [60] F. Boberg, R. G. Schultze, Chem. Ber. 88, 74 (1955).  
 [61] F. Boberg, R. G. Schultze, Chem. Ber. 90, 1215 (1957).  
 [62] J. E. McMurry, J. Melton, H. Padgett, J. Org. Chem. 39, 259 (1974).  
 [63] F. Bossert, H. Horstmann, H. Meyer, W. Vater, Arzneim.-Forsch. 29, 226 (1979).  
 [64] R. Tacke, A. Bentlage, R. Towart, H. Meyer, F. Bossert, W. Vater, K. Stoepel, Z. Naturforsch. B 35, 494 (1980).  
 [65] C. Hansch in C. J. Cavallito: Structure-Activity Relationships, Vol. 1, Pergamon Press, Oxford 1973, S. 75.  
 [66] R. Rodenkirchen, R. Bayer, R. Steiner, F. Bossert, H. Meyer, E. Möller, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 310, 69 (1979).

## Anorganische Pigmente: Grundlagen für Buntes, Unbuntes und Transparentes<sup>\*\*</sup>

Von Franz Hund<sup>\*</sup>

*Professor Herbert Grünwald zum 60. Geburtstag gewidmet*

Bunte und unbunte anorganische Pigmente werden seit prähistorischen Zeiten zunächst empirisch aus natürlichen Mineralen gewonnen oder durch technische Prozesse aus ihnen hergestellt. Seit Anfang des 18. Jahrhunderts werden sie Schritt für Schritt auch wissenschaftlich untersucht – heute mit den neuesten Methoden der Festkörperphysik und -chemie. Aufgrund der Erkenntnisse über technisch und ästhetisch wichtige Eigenschaften gelang es in den letzten siebzig Jahren, synthetische Pigmente den natürlichen überlegen zu machen, die Produktion unter Konstanthaltung oder Verbesserung der Pigmenteigenschaften drastisch zu steigern und zuvor nicht bekannte synthetische Pigmente der Palette hinzuzufügen. Der nun erreichte Wissensstand ermöglicht im Prinzip, unter Berücksichtigung ästhetischer, technischer, wirtschaftlicher und ökologischer Gesichtspunkte maßgeschneiderte anorganische Pigmente für viele Anwendungsgebiete in ausreichender Menge zur Verfügung zu stellen. Im vorliegenden Aufsatz werden die Abhängigkeit der Streu- und Absorptionskonstanten der Pigmente von Brechungsindex, Lichtwellenlänge und Teilchengröße, die von der Teilchengeometrie pigmentierter Systeme abhängigen Eigenschaften sowie einige von der Atomanordnung im Kristallgitter bestimmte optische Werte erörtert.

### 1. Geschichtliches

Die willkürliche Farbgebung der Umwelt durch Anwendung von natürlichen oder synthetischen Pigmenten ist eine der ältesten Tätigkeiten des Menschen. Wegen der hohen Beständigkeit anorganischer Pigmente kann man ihre Herstellung und Verwendung über viele Jahrtausende zurückverfolgen. Sie wurden schon sehr früh in den Stadt- und Stromkulturen des Altertums, wie Untersuchungen von Noll et al.<sup>[1]</sup> gezeigt haben, synthetisch hergestellt. Synthetische anorganische Pigmente werden heute weltweit in einer Gesamtmenge von mehr als 5 Millionen Tonnen pro Jahr industriell produziert; sie sind damit zu einem wichtigen Wirtschaftsfaktor geworden<sup>[2]</sup>.

### 2. Begriffliches

Ein anorganisches Farbpigment<sup>[3a]</sup> ist ein in Lösungs- oder Bindemitteln praktisch unlösliches buntes oder unbuntes Farbmittel. Die durch anorganische Pigmente er-

zeugte Farbe<sup>[3b]</sup> ist ein durch das Auge vermittelter Sinnes-eindruck, der durch die auf das menschliche Auge auftreffenden Lichtstrahlen ausgelöst wird. Die optischen Eigen-schaften einer pigmentierten Lack- oder Anstrichschicht hängen bei normierter Lichtquelle von den optischen Eigen-schaften der Pigmenteinzelteilchen, ihrer Teilchengröße, Teilchenform und Volumenkonzentration sowie von den optischen Eigen-schaften des meist farblosen Disper-sionsmittels ab. Teilchengröße, Teilchenform und ihre Ver-teilungskurven sind vom Hersteller anorganischer Pig-mente in gewissen Grenzen frei wählbar. Man kann daher von diesen Parametern abhängige Eigen-schaften der Pig-mente variieren, optimieren oder gezielt entwickeln. Bei Außerachtlassung ästhetischer Gesichtspunkte sind die wichtigsten Eigen-schaften unbunter und bunter Pigmente für Weißpigmente das Aufhell- und Deckvermögen, für Schwarz-, Grau- und Buntpigmente das Färbe- und Deck-vermögen. Diese Eigen-schaften<sup>[4]</sup> gehen auf die Streu- und Absorptionskonstanten  $S_\lambda$  bzw.  $K_\lambda$  der pigmentierten Sy-steme zurück. Bei praktischer Wellenlängenunabhän-gigkeit überwiegt bei den Weißpigmenten der Einfluß der Streu- und bei den Schwarzpigmenten der Einfluß der Ab-sorptionskonstante. Buntpigmente werden vom Verhältnis der wellenlängenabhän-gigen Absorptions- und Streukon-stanten geprägt. Allgemein gilt, daß bei den Weißpigmen-

<sup>\*</sup> Dr. F. Hund  
Bayer AG, D-4150 Krefeld-Uerdingen  
Korrespondenzadresse: Scheiblerstraße 89, D-4150 Krefeld 1

<sup>\*\*</sup> Nach einem Hauptvortrag bei der GDCh-Hauptversammlung in München am 13. September 1977.